Medical Library
1928

Die intravenöse Behandlung Gonorrhoekranker mit Akridingelb.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

bei der

medizinischen Fakultät

der

Hessischen Ludwigs-Universität zu Gießen

Vorgelegt von

Willi Fuhr

aus Fraulautern-Saar

Druck Gebr. Ney, Fraulautern-Saar

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät zu Gießen.

Referent: Privatdozent Dr. Engelhardt.

Die Unzahl der in der Praxis zur Heilung der Gonorrhoe empfohlenen Mittel beweist klar und deutlich, daß durch kein einziges der eigentliche Zweck, nämlich die Gonokokken nicht nur auf dem Epithel, sondern auch im Gewebe vollständig abzutöten, in vollem Maße erfüllt wird. Alle bekannten, irgendwelche Erfolgsaussichten versprechenden Heilmethoden sind auch zur Bekämpfung der Gonorrhoe versucht und mit Resignation wieder fallen gelassen worden. Nachdem man eingesehen hatte, daß die rein lokale Therapie auch in Verbindung mit diätätischen und peroralen Verordnungen zu einem vollen Erfolg nicht führte, begann die chemische Industrie mit ihren wissenschaftlichen Hilfsarbeitern aufs Neue nach intravenös zu gebenden Mitteln zu suchen, die etwa im Sinne einer „Therapia magna sterrilisans" Ehrlichs zu wirken imstande wären. Die intravenöse Behandlung der Gonorrhoe ist ja im Grunde nichts Neues; es wechselten nur die Präparate, einmal Vakzine, dann Silber = bezw. Jodpräparate, und schließlich gewisse Farbstoffe. Der größte Teil dieser Mittel geriet unter den Einfluß neuer Anschauungen in Vergessenheit; es kam die Periode der „Protoplasmaaktivierung". Man versuchte eine Leistungssteigerung des Organismus herbeizuführen, man wollte biologische Reaktionen durch Reizkörper oder = Protëikörpertherapie hervorrufen und durch stärkere Entzündungen an den erkrankten Stellen gonokokkentötend wirken. Auch diese Mittel haben sich nur zum kleinen Teil halten können, wie z. B. das Olobintin, das Caseosan, das Yatren — Casein und das Novoprotin. Diese kommen jetzt in der Hauptsache bei Entzündungen der Adnexe weiblicher Gonorrhoekranker noch zur Anwendung.

Die intravenöse Therapie schien besonders notwendig bei Complikationen, da angenommen werden kann, daß hier im wesentlichen geschlossene Gonokokkendepots als ursächliche Momente anzuschuldigen sind; auch zeigte die Praxis, daß die rein lokale Therapie sich in derartigen Fällen fast immer als unzureichend erwies.

Nun ist in der französischen und amerikanischen Literatur in den letzten Jahren eine stattliche Zahl von Arbeiten erschienen, die über vorzügliche Erfolge mit der intravenösen Therapie der Gonorrhoe mit „Gonakrine" — einem Präparat der Firma Poulenc frères in Paris — berichten. Diesen zum allergrößten Teil günstig lautenden Berichten stehen andere Arbeiten — besonders solche deutscher und italienischer Autoren — gegenüber, die sich gegen das neue Mittel aussprechen, bzw. in seiner Anwendung einen wesentlichen Fortschritt in der Gonorrhoetherapie nicht erblicken.

„Gonakrine" ist nichts anderes als ein neutrales gereinigtes Trypaflavin, wie es von Benda für Ehrlichs Trypanosomenbekämpfung dargestellt wurde. Das Trypaflavin hatte sich bei infektiösen Prozessen der Harnwege und bei septischen Prozessen sehr gut bewährt. Es lag also bei seinen hochgradigen bakterientötenden Eigenschaften und der verhältnismäßig geringen Giftigkeit ein Versuch bei gonorrhoeischen Erkrankungen nahe. Davis und Harrel waren wohl die Ersten, die diesen Versuch wagten und eine gute Beeinflussung acuter und chronischer Gonorrhoen nebst ihrer Complikationen durch intravenöse Trypaflavininjektionen beobachten konnten. Unter 165 Fällen erzielten sie in 92% Erfolge, besonders auffallende bei chronischen Gonorrhoen und ihren Complikationen.

Noch bessere Heilerfolge — oft schon nach 2 oder 3 Injektionen — haben Jausion, Diot und Vaucel gesehen. Auch Diamantis konnte in mehreren Fällen nach 12—15 Injektionen einer 2%igen Lösung eine Heilung erzielen. Himmat sah bei akuten Gonorrhoefällen bei Injektionen von je 5 ccm einer 0,5%igen Lösung „keinen Mißerfolg".

Den Ergebnissen obiger Untersuchungen, die aus Hunderten von günstig lautenden Urteilen, die zum großen Teil über verblüffende Erfolge berichten, wahllos herausgegriffen sind, stehen eine Anzahl Arbeiten gegenüber, deren Urteile viel weniger günstig lauten, ja sogar einen ablehnenden Standpunkt einnehmen. So berichtet Schönfeld über Erfahrungen, die er bei der Behandlung der Gonorrhoe der Frau mit Akridinfarbstoffen sammeln konnte. Schönfeld ging so vor, daß täglich 25 ccm einer $^1/_2$%igen Lösung injiziert wurden. Ein Fall wurde mit 3mal täglichen, ein anderer mit 2mal täglichen Injektionen durchgeführt. Beeinflußt, bezw. geheilt wurden von 20 Fällen 7—35%. Schönfeld findet das intravenös verabfolgte Trypaflavin bis zu einem gewissen Grade auch bei der Gonorrhoe der Frau wirksam.

Kiene und Obermayer verfügen über die Heilergebnisse bei 17 Fällen gonorrhoisch erkrankter Frauen. Bei der Behandlung wurden jeden zweiten Tag 5 ccm der 2%igen Trypaflavinlösung verabfolgt. Mehr als 15 Injektionen wurden nicht gegeben. Von 6 gonorrhoischen Cervicitiden wurden 3, von 11 Cervicitiden und Urethritiden 5 geheilt. Die Verfasser kommen zu der Ansicht, daß die intravenöse Applikation von 2%igem Trypaflavin die daran gestellten Erwartungen nicht in vollen Maße erfüllt hat, wenn auch in manchen Fällen Cervixgonorrhoen ohne weitere Lokalbehandlung zu Ausheilung gekommen sind.

In ähnlicher Weise äußert sich Barrio de Medina, der die an die intravenöse Applikation von Trypaflavinlösungen bei Gonorrhoeerkrankungen gestellten Erwartungen nicht ganz erfüllt

sieht. Einwandfrei steht aber nach seinen Angaben fest, daß Cervicitiden in manchen Fällen ohne weitere Lokalbehandlung zur Ausheilung kommen. Als lokales Antigonorrhoicum stellt nach seiner Ansicht das Trypaflavin eine wertvolle Bereicherung unseres Arzneischatzes dar. Bruck kann einen Einfluß der $^1/_2$ und 2%igen Trypaflavinlösung auf die Gonokokken oder das mikroskopische Bild der täglich angefertigten Präparate in keinem seiner Fälle beobachten. Klinisch fiel nur eine regelmäßige Klärung des Urins auf, besonders in Fällen von Mischinfektionen.

Marcozzi behandelte 27 Personen mit teils einfachem, teils schwerem Tripper mit endovenösen Injektionen von Trypaflavin. Er machte im allgemeinen 20—30 Injektionen einer $^1/_2$-, 1-, 2%igen Lösung zu 5 oder 10 ccm jeden zweiten, ausnahmsweise auch jeden Tag. Die subjektiven Beschwerden verschwanden gewöhnlich nach der ersten, die eitrige Sekretion nach 13—15 Injektionen. Es fand keine Einwirkung auf die Gonokokken statt, auch nicht bei der Lösung des Präparates in 50%iger Zuckerlösung. Er kommt zu der Schlußfolgerung, daß weder die endovenöse Trypaflavinbehandlung allein, noch die Combination mit 50%iger Zuckerlösung, den Tripper zum Ausheilen bringen kann. Als Unterstützung der Lokaltherapie kann das Trypaflavin empfohlen werden.

Etwas ausführlicher möchte ich auf die beiden neueren Arbeiten von Heuck und Buschke-Löwenstein eingehen. Heuck hat die Wirkung des intravenös applizierten Trypaflavins in $1—2\%$igen Conzentrationen bei der akuten Gonorrhoe der Frau nachgeprüft, und schreibt darüber: „Sichere Heilerfolge haben wir nie gesehen, auch nicht mit Gonoflavin, einem Trypaflavin ohne Na Cl und ohne Diaminoacridin.“ Dagegen wurden mit dem Originalgonacrine bei 15 Fällen gute Erfahrungen gemacht. Es handelte sich durchweg um akute Gonorrhoeen von Cervix und Urethra, die unter Ausschluß jeder Lokalbehandlung der Injektionsbehandlung unterstellt wurden. Bei zweitägiger Applikation von je 5 ccm wurde nach 15—17 Injektionen nur ein einziger Fall beobachtet, der nicht zur Ausheilung kam. Bei Complikationen der Gonorrhoe des Mannes (Prostatitis, Epididymitis und Arthritis gonorrhoica) hat auch das Gonacrine seither versagt. Heuck glaubt aus seinen Ergebnissen schließen zu dürfen, daß der Ausbau der chemo-therapeutischen Behandlungsmethodik der Gonorrhoe gerade im akuten Stadium Erfolg verspricht und wünschenswert ist.

Im Gegensatz zu den negativen Versuchen Heucks mit Trypa- bezw. Gonoflavin bei weiblichen Patienten stehen die Versuchsergebnisse von Buschke und Löwenstein bei Männern. Man müßte beim Vergleich ihrer Ergebnisse also annehmen, daß das Akridingelb in der verwandten Form wohl die Gonorrhoe des Mannes, nicht aber die der Frau beeinflussen kann — eine

Möglichkeit die ja theoretisch sehr wohl zu verstehen wäre. Buschke und Löwenstein gelingt es, von 14 frischen Gonorrhoefällen 8 nach 10 Injektionen Gonoflavin à 5 ccm, die jeden 2.—3. Tag gegeben werden — also wohl im Durchschnitt in 25 Tagen — zur Heilung zu bringen und in sämtlichen Fällen das Uebergreifen der Erkrankung auf die Posterior zu verhindern. Von 34 komplizierten Gonorrhoefällen konnten bei 7 nach höchstens 8 und nach wenigstens 3 Injektionen Gonokokkenfreiheit erzielt werden. Auch nach Provokation traten Rezidive nicht auf. Vollkommen unbeeinflußt bleiben 50% der chronischen Fälle. Günstige Wirkungen sahen die Untersucher auch bei Nebenhodenentzündungen; sie betonen aber sehr richtig daß gerade hier sehr schwer zu sagen ist, inwieweit die Rückbildung spontan oder durch die Therapie erfolgt ist. Bei 8 akuten Gonorrhoeen weiblicher Patienten, denen je 10 Injektionen zu 2,5 ccm gegeben wurden, wurde ein Erfolg nur in einem Fall gesehen. Diese schlechten Ergebnisse ohne Weiteres im Sinne eines Versagens des Gono- bezw. Trypaflavins bei der Gonorrhoe der Frau zu verwerten, geht nicht an, da sowohl die Einzel- als auch die Gesamtdosen viel zu niedrig gehalten sind.

Die Widersprüche in den Angaben über die Erfolge mit den Akridingelbpräparaten veranlaßten uns zur Nachprüfung eines dem französischen Originalgonacrine völlig gleichen Präparates, des Trypaflavin OO und des Gonoflavins der I. G. Farbenindustrie. Es kam uns vor allem darauf an, festzustellen, wann bei täglichen Untersuchungen der Urethralsekrete und der Harnsedimente, bezw. der Cervixabstriche, ein endgültiges negatives Resultat eintritt. Bei der Behandlung gingen wir so vor, daß jedwede lokale oder orale Beeinflussung vermieden wurde. Auch von der sonst in der Klinik üblichen Bettruhe wurde abgesehen, um möglichst einwandfrei die reine Akridingelbwirkung erkennen zu können. Wir applizierten sowohl bei männlichen, wie bei weiblichen Gonorrhoeen 5 Tage lang täglich, dann jeden zweiten Tag bis zu 12, in einzelnen Fällen bis zu 15 Injektionen. Als Erstinjektion gaben wir 2,5 ccm um eine eventuelle Ueberempfindlichkeit zu erkennen, dann 5 ccm. Das Behandlungsschema gestaltete sich also folgendermaßen:

1. Tag 2,5 ccm intravenös
2. „ 5,0 „ „
3. „ 5,0 „ „
4. „ 5,0 „ „
5. „ 5,0 „ „

dann weiter am 7., 9., 11., 13., 15., 17. und 19, Tage je 5 ccm.

Die täglichen Injektionen an den ersten 5 Tagen sollten einmal möglichste Sättigung bezw. Imprägnation des Gewebes, dann

aber auch hohen Gehalt des Urins an Acridinfarbstoffen hervorrufen, um dadurch die keimtötende Kraft des Harns möglichst intensiv zur Wirkung kommen zu lassen. Dabei nützten wir die Tatsache aus, daß Injektionen, die in den Abendstunden gegeben werden, zu einer viel stärkeren Concentration des Urins auch an ausgeschiedenen Farbstoffen führen und so theoretisch eine viel stärkere Desinfektionskraft versprechen. Für die Möglichkeit einer Speicherung bezw. Ausscheidung des Acridingelbs in drüsigen Organen, führe ich die regelmäßige Beobachtung an, daß die nach der Prostatamassage gelassene Urinportion im Vergleich zu der vor der Massage gelassenen Urinmenge beim bloßen Aspekt wesentlich farbstoffhaltiger ist, d. h. viel dunkler gelb aussieht und stärker fluoresziert. In der Erwartung auf Grund dieser Beobachtung eine energische Beeinflussung der in den Adnexen befindlichen Gonokokken zu erzielen, wurden wir leider getäuscht.

Unsere Erfahrungen fußen auf 50 Fällen, die nur mit Acridingelb intravenös behandelt wurden. Wie schon betont wurde, kam es uns im Besonderen auf die Feststellung des endgültigen Verschwindens der Gonokokken aus den Abstrichen und Sedimenten an. Es scheint uns dies ein besonders wichtiger Punkt zu sein, über den fast nichts mit Bestimmtheit aus den vorliegenden Publikationen entnommen werden kann. Es wird also in dieser Untersuchungsreihe auf dieses Kriterium der größte Wert gelegt.

Zunächst das Wissenwerteste über die Art der Erkrankungen, die von uns mit Trypaflavin oder Gonoflavin behandelt wurden! Von den 50 Fällen können 4 Fälle zur Beurteilung des therapeutischen Effektes nicht herangezogen werden. Bei 2 Patienten war die Weiterführung der Kur wegen der auftretenden Nebenerscheinungen, über die später noch zu berichten ist, unmöglich; der dritte Patient verweigerte ohne erkennbaren Grund nach 4 Injektionen die Fortsetzung der Kur; der vierte Fall mußte aus äußeren Gründen vorzeitig entlassen werden. Des weiteren scheiden 5 Fälle aus, bei denen es sich um postgon. Katarrhe bezw. um catarrhalische Urethritiden handelte. Diese Fälle wurden von uns wegen ihrer Hartnäckigkeit mit intravenösen Injektionen behandelt, in der Hoffnung, diese Entzündungen, die häufig langwieriger sind als die Gonorrhoe, im günstigen Sinne beeinflussen zu können. Gono- und Trypaflavin versagten vollständig, wenn auch die eitrige Sekretion nach Schluß der Kuren schleimig wurde und ihren Bakteriengehalt vorübergehend verlor.

Es bleiben noch 41 Fälle, die zur Beantwortung unserer Fragestellung verwertet werden können. Diese verteilen sich zu 75% auf Gonorrhoen bei Männern, zu 25% auf Gonorrhoen bei Frauen.

Von diesen 41 Fällen wurden 20 mit Trypaflavin und 21 mit Gonoflavin in gleicher Weise behandelt. Entgegen den Angaben von Buschke und Löwenstein, die das Trypaflavin (allerdings ist aus den Angaben nicht zu sehen, ob es sich um das gleiche von uns benutzte Trypaflavinpräparat OO handelte, das dem französischen Gonacrine indentisch ist) schlechter verträglich und weniger wirksam fanden, muß betont werden, daß bei unserem Material Verträglichkeit und Heilerfolg praktisch vollkommen gleich waren Dieser Umstand macht es auch unnötig, die Fälle getrennt nach Trypa- bezw. Gonoflavinbehandlung zu besprechen.

Je nach der Art des Krankheitsbildes zeigen sich nun interessante Verschiedenheiten in der Wirkung des injizierten Farbstoffes. Frische Infektionen mit dem Sitz in der vorderen Harnröhre ohne Infiltrate werden am günstigsten beeinflußt. Es gelingt nach spätestens 18 Tagen Gonokokkenfreiheit zu erzielen, und sie trotz Reizung und längerer Beobachtung zu erhalten. Diese günstigen Ergebnisse bei Männern gelten in nicht so hohem Maße auch für frische Infektionen bei Frauen, auch wenn außer der Harnröhre die Cervix mitergriffen ist. Spätestens 25 Tage nach Behandlungsbeginn werden die Patientinnen gonokokkenfrei und bleiben es. Dies Ziel ist zu erreichen bei frischen Infektionen der Männer in nahezu 90%, bei frischen Infektionen der Frauen in 80%. Das Ergebnis der Frauen wäre vielleicht noch zu verbessern durch die Erhöhung der Zahl der Injektionen von 12 auf 15, wodurch die Injektionsbehandlung um 6 Tage, also auf durchschnittlich 25 Tage verlängert würde.

Die Behandlungsergebnisse, die Buschke und Löwenstein bei der Behandlung der Gonorrhoe der Frau erhielten, sind mit den unsrigen nicht zu vergleichen, da die Autoren nur ca. 25 ccm, also weniger als die Hälfte unserer Gesamtdosis gaben. Zur Rückbildung der krankhaften Erscheinungen bei Männern ist zu bemerken, daß der anfangs eitrige und weißlichgelbe Ausfluß schon nach der ersten Injektion einen mehr grünlichen Farbton annimmt, obwohl mikroskopisch von einer Imprägnation nichts zu sehen ist. Es konnte jedoch von Bommer durch mikroskopische Betrachtung im Woodschen Licht festgestellt werden, daß eine elektive Färbung des Kerns — also der Nucleïnsubstanzen — besonders der Epithelien eintritt. Bei der endoskopischen Betrachtung der Urethratschleimhäute fällt eine diffuse Gelbfärbung der Pars anterior auf, während in der Pars posterior eine Verfärbung mit Sicherheit nicht erkannt werden konnte. Allerdings mag hier die Art der Betrachtung — direkte oder indirekte Beleuchtung mit oder ohne Irrigation — eine Rolle spielen.

Die Ausscheidung des Acridingelbs beginnt schon nach 10 Minuten, erreicht nach 2 Stunden seinen Höhepunkt, und ist dann

noch tagelang (bis zu 5 Tagen) in erhöhtem Maße nachweisbar. Der eitrige Ausfluß wird nach 6—7 Injektionen schleimig, der Harn beginnt sich zu klären, um nach 11 oder 12 Injektionen auch die Filamente zu verlieren. Diese Erfolge bei der frischen Infektion weisen mit Eindringlichkeit auf die Möglichkeit einer von innen heraus erfolgenden Sterilisation durch chemische Mittel hin. Einen Vergleich etwa mit der Wirkung des Salvarsans auf die Spirochäte — wie er von französischer Seite gemacht worden ist — ist vollkommen unangebracht und unzutreffend. Müssen wir doch bei der Wirkung des Acridingelbs in acuten Fällen immer bedenken, daß die acute Gonorrhoe bei Vermeidung von Excessen und schweren Diätfehlern auch spontan zur Ausheilung kommen kann; immerhin wird das Verschwinden der Gonokokken schon nach 2—3 Wochen ohne Behandlung zu den Seltenheiten gehören. Wie sehr das Akridingelb in seiner Wirkung auf die Gonokokken hinter der Wirkung des Salvarsans auf die Spirochäte zurückbleibt, sollte uns erst durch die Behandlung chronischer Gonorrhoeen und ihrer Complikationen dargetan werden.

In Fällen chronischer Gonorrhoe der vorderen und hinteren Harnröhre gelingt es innerhalb 3 Wochen in nur 33% dauernde Gonokokkenfreiheit zu erzielen, während es uns bei der chronischen Gonorrhoe der Frau (darunter eine Vulgovaginitis infantum) in keinem einzigen Fall gelang, eine Heilung zu erzielen. Wir müssen Sylvester beistimmen, der auf Grund seines Materials schreibt: „Hier (bei der Gonorrhoe der Frau) wie auch bei der Gonorrhoe des Mannes liegt das Hauptfeld seiner Anwendung in der akuten Erkrankung. In chronischen Fällen, Umständen, in welchen also der Zutritt zum Herde des Leidens den Farbstoffen erschwert ist, wird zur selben Zeit eine entsprechende lokole Behandlung einsetzen müssen, um den Umstand zu beseitigen.' Nicht nur bei Erkrankungen der Adnexe der Frau, die mit Eiteransammlungen einhergehen, sondern auch bei Complikationen des Trippers beim Manne, halten wir die alleinige Anwendung des Akridingelbs für einen Kunstfehler. Wir nehmen an, daß das Akridingelb die Gonokokken in ihrer Lebensfähigkeit durch eine unmittelbare Berührung beeinflußt, indem es durch die Gefäße an den Krankheitsherd herangebracht wird. Diese Verhältnisse mögen — wenn auch nicht uneingeschränkt — für frische Go-Infektionen zutreffen. Bei alten Fällen und bei Complikationen aber sind die Bedingungen andere! Das Blut- oder Lymphgefäßsystem kann den Transport des Farbstoffes zu den Krankheitsherden nicht in der nötigen Stärke bewältigen, da die alten Infektionsherde mit ihren Gonokokkendepots durch „Abkapselungen" oder anderweitige entzündliche Veränderungen, die nur geringe Blutgefäßversorgung aufweisen, gegen den Farbstoß geschützt sind. Der intravenös zugeführte Farbstoff

muß also wirkungslos bleiben, wenn nicht rechtzeitig diese abgekapselten Herde durch eine rationelle lokale Therapie beeinflußt werden. Trotz dieser Schwierigkeit, mit der im voraus bei der Behandlung von Complikationen zu rechnen war, gelang es uns auch ohne Lokaltherapie in 30% derartiger Fälle Gonokokkenfreiheit zu erzielen und zu erhalten (zwischen 18. und 20. Behandlungstag nach der ersten Injektion). Außerdem scheint uns die Möglichkeit einer Behandlung der Complikationen noch während des Vorhandenseins akuter Nebenhoden-Samenblasen- oder Vorsteherdrüsenentzündungen, bei denen sonst jedwede Lokaltherapie nur mit größter Vorsicht ausgeführt werden darf, sehr zu begrüßen — eine Möglichkeit, die allerdings auch bei jeder der üblichen intravenösen Behandlungsart der Gonorrhoe gegeben ist.

Irgendwelche bedrohlichen Nebenerscheinungen, wie sie von manchen Autoren beschrieben wurden, haben wir noch nicht beobachtet. Bullöse Dermatitiden sahen wir auf der Männerstation in keinem Fall, dagegen des öfteren die vollig harmlosen erythematösen Formen. In einem Falle bekamen wir ein Ekzema solare im Gesicht, auf den Handrücken, an der Brust und im Nacken, wie es von Veiel beschrieben worden ist. Dazu ist zu bemerken, daß die Männerstation im Kellergeschoß liegt, daß also die Lichtverhältnisse für die Akridinfarbstoffbehandlung außerordentlich günstig waren. Anders war es auf der im zweiten Stock gelegenen Frauenstation, wo unter ca. 15 Fällen 3 bullöse Dermatitiden an den unbedeckten Körperstellen zur Beobachtung kamen. Sämtliche der Akridingelbtheraphie unterstellten Kranke waren angewiesen, direkte Sonnenbestrahlungen zu vermeiden. Es erhebt sich nun vor allem die Frage, ob ambulante Patienten, die ihrem Beruf nachgehen und gezwungen sind, sich stärkerer Belichtung auszusetzen, ohne Gefahr mit Akridingelbpräparaten behandelt werden können. Denn gerade die Sensibilisierung der Haut, sowohl gegen direktes Sonnenlicht, als auch gegen diffuses Tageslicht ist es, die höchst wahrscheinlich eine Contraindikation abgeben dürfte. Die orale Verabreichung von Resorcin in Gaben von 0,25 g $^1/_2$ Stunde vor der Injektion, hat bei uns nicht immer eine Dermatitis verhüten können. Alle anderen, auch bei uns beobachteten Nebenerscheinungen bleiben hinter der Gefahr der Hautschädigungen durch die Sensibilisierung zurück. Dabei versteht es sich von selbst, daß Kranke mit Nephritissymptomen nicht mit Akridingelb behandelt werden dürfen. Irgendwelche Nierenschädigungen konnten wir bei keinem Kranken nachweisen, so daß wir sagen müssen, daß das Akridingelb für die Niere in der von uns verwendeten Dosis und Konzentration praktisch ungiftig ist. Ebensowenig konnten wir universelle Dermatitiden beobachten. Kurz andauerndes Erbrechen sahen wir nur nach der ersten Injektion in 8 Fällen;

in 2 Fällen allerdings trat nach jeder Injektion so starkes Erbrechen auf, daß nach der 4. Injektion eine Fortführung der Behandlung unmöglich gemacht wurde. Hier half auch das Ansaugen von Blut nicht, wie es Buschke und Löwenstein vorgeschlagen haben. Von den anderen Patienten wurde das Akridingelb auch ohne diese Manipulation gut vertragen. Als einzige, nur dem Trypaflavin — nicht dem Gonoflavin — eigene Nebenerscheinungen beobachteten wir sehr starke Pulsbeschleunigungen, die mit Husten Brechreiz und kurzem Uebelkeitsbefinden einhergingen, durch ganz langsames Einspritzen aber vermieden werden konnten.

Auffallende ikterische oder auch nur subikterische Verfärbungen der Haut oder der Schleimhäute sind uns nicht aufgefallen. Farbflecke sind bei einiger Sorgfalt zu vermeiden und im übrigen sowohl aus der Wäsche als auch von der Haut mit einer gründlichen Seifenwaschung leicht zu entfernen.

Außerordentlich unangenehm sind paravenös gesetzte Infiltrate. Hierbei besteht je nach der Lage des Infiltrates ein wesentlicher Unterschied in der nachfolgenden Entzündung. Es gilt allgemein der Satz — je näher der Epidermis, desto unangenehmer die Folgen. Es scheint die Haut besonders empfindlich zu sein, da ein oder zwei intrakutan deponierte Tropfen genügen, um eine pfennigstückgroße, scharf markierte, bis auf die Venenwand gehende Nekrose zu verursachen, die äußerst schmerzhaft ist und sehr schwer ausheilt. Tiefer gesetzte Infiltrate kommen dagegen meist nicht zur Geschwürsbildung, sondern werden in 2—3 Wochen resorbiert, sind aber ebenfalls recht schmerzhaft. Es empfiehlt sich in diesen Fällen, durch die Nadel — ebenso wie bei Salvarsaninfiltraten — 5—10 ccm physiologische Kochsalzlösung zur Verdünnung des Farbstoffes ins Gewebe zu injizieren. Durch abwechselnd kalte und heiße Armbäder können die Schmerzen wesentlich herabgesetzt und die Resorption des Infiltrates beschleunigt werden.

Welche Vorstellungen kann man sich nun von dem Wirkungsmachanismus des Akridins machen? Heuck neigt auf Grund von Funktionsprüfungen des retikulo – endothelialen Systems mit Kongorot der Ansicht Stefans zu, der den therapeutischen Effekt in der Hauptsache als Folge des Funktionsreizes auffaßt, den der bindegewebige Apparat durch die intravenöse Akridingelbinjektion erfährt. (Tonisierung des durch Toxine geschädigten und funktionell geschwächten Bindegewebeapparates und Vermittlung eines starken Funktionsimpulses, der bis zur völligen Ueberwindung der Funktionshemmung führen kann.) Der lokale direkte antiseptische Effekt, ebenso wie die Verschlechterung des Nährbodens wird unserer Ansicht nach bei dieser Auffassung zu sehr zurückgedrängt. Nach Browning vernichtet das Trypaflavin Staphylokokken in einer Verdünnung von 1:200000. Versuche, die von uns mit Gonoflavin

angestellt wurden, zeigten, daß es gelingt, Kulturgonokokken — — ebenso wie Trippereiteraufschwemmungen in Verdünnungen von 1 : 300000 nach ca $^1/_2$—1 stündiger Einwirkung derart in ihrer Lebensfähigkeit zu beeinflussen, daß ein Wachstum auf künstlichen (Ascites-) Nährböden nicht mehr erfolgt. Diese Verdünnung 1 : 300000 entspricht ungefähr der Blutkonzentration sofort nach intravenöser Injektion von 5—10 ccm einer 2% Gonoflavinlösung.

Unter Berücksichtigung dieser Versuchsergebnisse und der unterschiedlichen Beeinflussung acuter und chronischer Fälle durch das intravenös verabfolgte Akridingeld, scheint uns die Wirkung des Farbstoffes in der Hauptsache bedingt zu sein durch die keimtötende Kraft am Orte der Einwirkung und die Verschlechterung des Nährbodens. Diese Auffassung wurde für die Akridingelbwirkung auf Staphylokokken von Goldberger an Hand eines Falles mit Bakteriurie bewiesen.

Zusammenfassung.

Unsere Untersuchungen sollen nicht den Zweck haben, ein endgültiges Urteil über den Wert der Akridinfarbstoffbehandlung zu fällen. Dazu sind unsere Versuchsreihen viel zu klein! Es ergibt sich jedoch einwandfrei, daß die Möglichkeit einer chemisch-therapeutischen Beeinflussung der Gonorrhoe durch alleinige intravenöse Verabfolgung von Akridingelbpräparaten (Trypa- und Gonoflavin) besteht und bei weiterem Ausbau auch Erfolg verspricht. Ihre Hauptwirkung entfalten die Präparate in acuten Gonorrhoefällen, von denen die frische Infektion des Mannes besser beeinflußt wird, als die der Frau. Da die Wirkung der Farbstoffe unserer Ansicht nach durch den lokalen antiseptischen Effekt und die Nährbodenverschlechterung für die Gonokokken bedingt ist, so kann von einer rein intravenösen Behandlung chronischer und komplizierter Fälle, bei denen der Farbstoff durch krankhaft veränderte Gefäße nicht in der nötigen Conzentration zur Wirkung gelangen kann, nicht zuviel erwartet werden. Infolgedessen hat uns das verhältnismäßig günstige Ergebnis — Verschwinden der Gonokokken in 30—33% der chronischen oder komplizierten Fälle innerhalb der ersten 3 Wochen — eigentlich überrascht.

Auf Grund unserer Erfahrungen möchten wir die Zahl der Injektionen bei chronischen und komplizierten Fällen auf 18—20 heraufsetzen. Wir glauben, daß dadurch der Prozentsatz der Heilungen noch erhöht werden kann. Die Dauer der intravenösen

Akridinbehandlung der acuten Gonorrhoe wäre vielleicht durch eine täglich zweimalige Applikation von 5 ccm in den ersten 5 Tagen weiterhin abzukürzen. Unter Berücksichtigung der Vor- und Nachteile der alleinigen Farbstoffbehandlung, halten wir eine Lokalbehandlung jedoch nicht nur bei den chronischen und komplizierten Fällen, sondern auch bei den akuten Erkrankungen für angebracht.

Wegen der Gefahr der Hautschädigungen infolge der sensibilisierenden Wirkung der Akridinfarbstoffe, ist bei der intravenösen Anwendung in der ambulanten Praxis vorerst noch Zurückhaltung geboten.

Literaturverzeichnis.

1. Barrio de Medina D. W. 1927 No. 40.
2. Browning Brit. Med. Journ. 1921 S. 695.
3. Bruck D. W. 1920 No. 45.
4. Buschke und Löwenstein D. M. W. 1928 No. 2.
5. Davis und Harrel Journal of Urologie Bd. 3 No. 4.
6. Diamantis D. W. 1927 No. 10.
7. Goldberger Therap. Berichte der I. G. Farbenindustrie 1928 No. 6.
8. Heuck Arch. f. D. u. S. Bd. 155 (Kongreßbericht)
9. Himmat Prakt. Arzt 1927 No. 4.
10. Jausion und Diot Bull. de l'akad. de med. 1925 No. 22.
11. Jausion und Vaucel Presse méd. 1926 No. 13 und 51.
12. Kiene u. Obermayer D. W. 1927 No. 35.
13. Marcozzi Ref. D. W. 1927 No. 31.
14. Schönfeld D. Z. Bd. 33 H. $^1/_2$.
15. Sylvester D. W. 1928 No. 23.

Lebenslauf.

Ich Willy Fuhr, wurde am 1. Juni 1902 zu Fraulautern-Saar als Sohn des Kaufmanns Heinrich Fuhr und seiner Ehefrau Elisabeth, geb. Halfer geboren. Vom 6.—10. Lebensjahre besuchte ich die Volksschule zu Fraulautern. Ostern 1912 wurde ich in die Sexta des Gymnasiums in Saarlouis aufgenommen. März 1922 bestand ich die Reifeprüfung und widmete mich dann vom Sommersemester 1922 ab in Gießen und Tübingen dem Studium der Medicin. Das Physikum bestand ich am Ende des 5. Semesters in Gießen, das Staatsexamen nach Beendigung des 10. Semesters vor der ärztlichen Prüfungskommission ebenfalls in Gießen. Nach der Zulassung zum praktischen Jahre vom 22. Dezember 1927, war ich als Medicinalpraktikant in der Universitätshautklinik vom 1. Januar 1928 bis 1. März 1928, in der medizinischen Klinik vom 1. März bis 1. Oktober tätig. Seit 1. Oktober bin ich im Friedberger Bürgerhospital.